

NEW BETA-CARBOLINE COMPOUND, ITS PREPARATION, AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

Publication number: JP2001072679 (A)

Publication date: 2001-03-21

Inventor(s): GOLDSTEIN SOLO; POISSONNET GUILLAUME; PARMENTIER JEAN-GILLES; BRION JEAN-DANIEL; MILLAN MARK; DEKEYNE ANNE; BOUTIN JEAN +

Applicant(s): ADIR +

Classification:

- **international:** **A61K31/437; A61P1/00; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/06; A61P25/18; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; C07B61/00; C07D471/04; A61K31/4353; A61P1/00; A61P15/00; A61P25/00; C07B61/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/437; A61P1/00; A61P25/06; C07B61/00; C07D471/04**

- **European:** C07D471/04

Application number: JP20000218942 20000719

Priority number(s): FR19990009576 19990723

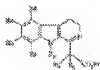
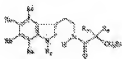
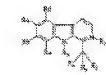
Also published as:

EP1070716 (A1)
ZA200003702 (A)
US6350757 (B1)
PL341549 (A1)
NZ505903 (A)

[more >>](#)

Abstract of JP 2001072679 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new beta-carboline compound which is a strong ligand for a 5-HT₂ receptor that is one of the family of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors and is useful for treating depression, psychosis, somnopathy, aggressive lesion, and so on. **SOLUTION:** A compound of formula I [the dotted line is a single bond or a double bond (for giving an aromatic property to a ring which has the dotted line); R₁ is H, COR₈ (R₈ H, an aryl or the like) or the like; R₂ is cyano, CO₂R₈ or the like; R₃ and R₄ together form a 3 to 10C cycloalkyl; R₅ is H, a 1 to 6C alkyl or the like; R_a to R_d are each H, a halogen, OH or the like], for example, cyclopentyl 1-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-β-carbolin-1-yl) cyclobutanecarboxylate. The compound of formula I is produced, for example, by reacting a compound of formula II with a compound of formula III and then treating the obtained compound of formula IV in the presence of phosphorus oxychloride in a solvent (for example, toluene) to obtain a compound of formula V.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-72679

(P2001-72679A)

(43)公開日 平成13年3月21日(2001.3.21)

(5)Int.Cl. ⁷ C 0 7 D 47/04	識別記号 1 0 3	F I C 0 7 D 47/04	アブコード ⁷ (参考) 1 0 3 A 1 0 3 H 1 0 3 P
A 6 1 K 31/437 A 6 1 P 1/00		A 6 1 K 31/437 A 6 1 P 1/00	
審査請求 有 請求項の数22 O L (全 32 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号 (22)出願日 (31)優先権主張番号 (32)優先日 (33)優先権主張国	特願2000-218942(P2000-218942) 平成12年7月19日(2000.7.19) 9 9 0 9 5 7 6 平成11年7月23日(1999.7.23) フランス (F R)	(71)出願人 アディール エ コンパニー フランス国クールベボワ セデックス, リ ュ カルル エベル, 1 (72)発明者 ソロ・ゴールドスタン フランス国, 92150 シュレン, リュ・デ ユ・バク 11 (72)発明者 ギヨーム・ボワソネ フランス国, 91400 オルセイ, リュエ ル・デ・ソール 7 (74)代理人 100078602 弁理士 津国 肇 (外1名)	最終頁に続く

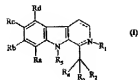
(54)【発明の名称】 新規なβ-カルボリン化合物、その調製方法、およびそれを含有する医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 強力なセロトニン様5HT_{2B}/5HT_{2C}活性、特に5-HT_{2C}アンタゴニスト活性を有するため、うつ病、精神病、精神分裂病、恐怖症、不安症、パニック発作、睡眠障害、食欲障害、衝動および攻撃的障害、性障害、ならびに偏頭痛の処置に有用である医薬を提供する。

【解決手段】 式(1)：

【化41】

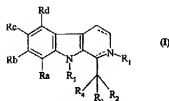


〔式中、--- は、単結合など；R₁は、水素など；R₂は、シアノなど；R₃およびR₄は、一緒になって(C₃~C₁₀)シクロアルキルを形成し；R₅は、水素原子など；R₆~R₁₀は、水素などを表す〕の化合物、その製造方法、ならびにそれを含有する医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)：

【化1】



(式中、—は、それらに有する環に対して場合により芳香族性を与え得る単結合または二重結合を表し； R_1 は、

◆水素、

◆直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、

◆ $-R_5$ -アリール、 $-R_5$ -シクロアルキル、または $-R_5$ -複素環 (ここで、基 R_5 は、直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキレン基を表す)、

◆ $-C(O)R_7$ (ここで、 R_7 は、直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、複素環、 $-R_8$ -アリール基、 $-R_8$ -シクロアルキル基、または $-R_8$ -複素環 (ここで、 R_8 は、前記に定義したとおりである) を表す)

◆ $-C(OR)_8$ (ここで、 R_8 は、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、複素環、 $-R_9$ -アリール基、 $-R_9$ -シクロアルキル基、または $-R_9$ -複素環 (ここで、 R_9 は、前記に定義したとおりである) を表す) および

◆ $-CONH-R_9$ (ここで、 R_9 は、前記に定義したとおりである) から選択される基を表し、あるいは、 R_1 を有する窒素原子が付て環内に二重結合を有している場合、 R_1 は存在せず、 R_1 は、

◆シアノ、

◆ $-C(O)R_8$ (ここで、 R_8 は、前記に定義したとおりである)、

◆ $-CONHR_8$ (ここで、 R_8 は、前記に定義したとおりである)、

◆モノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル (各基のアルキル部分は、直鎖または分枝鎖状である)、

◆ $-NR_8R_8$ (ここで、 R_8 は、前記に定義したとおりであり、 R_8 は、 R_8 で定義した基を表す)、

◆ $-NH-C(O)R_7$ (ここで、 R_7 は、前記に定義したとおりである)、及び

◆ $-C(OR)_8$ (ここで、 R_8 は、前記に定義したとおりである) から選択される基を表し、 R_2 および R_3 は、一緒になって ($C_3 \sim C_{11}$) シクロアルキル基を形成し、 R_5 は、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、またはアルキル部分が直鎖もしくは分枝鎖状であるアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、 R_a 、 R

b 、 R_c 、および R_d は、同一または異なっているとしても、それぞれ他と独立して、水素、ハロゲン、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、直鎖または分枝鎖トリハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖トリハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、各アルキル部分が直鎖または分枝鎖状であるジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリール、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状であるアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、カルボキシ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルオキシ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アシル、アリールオキシ、およびアルコキシ部分が直鎖または分枝鎖状であるアリール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシから選択される基を表す) で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る態または塩基とのそれらの付加塩 (「シクロアルキル」は、飽和され (または環系に対して芳香族性を与えない 1 以上の不飽和部分を場合により含有している)、3~10 の炭素原子を含有し、さらにハロゲン、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、および直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシから選択される、1 以上の同一または異なる基で場合により置換された単環式または二環式基であると理解され、「アリール」は、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデンリル基、またはインゲンリル基 (各基はそれぞれ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、アミノ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、各アルキル部分が直鎖または分枝鎖状であるジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリールオキシ、アルコキシ部分が直鎖または分枝鎖状であるアリール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、直鎖または分枝鎖トリハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アシル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、およびオキシから選択される 1 以上の同一または異なる基で場合により置換されている) であると理解され、「複素環」は、5~12 員であり、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1、2、もしくは 3 の、同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する芳香族性または非芳香族性の飽和または不飽和の単環式あるいは二環式基であると理解され、また複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ニトロ、オキシ、およびアミノ (1 もしくは 2 の直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基で場合により置換されている) から選択される 1 以上の同一または異なる基で場合により置換されていてもよいと理解される)。

【請求項2】 R_3 および R_4 が一緒になって、ハロゲ

ン、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル、および直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルコキシから選択される1以上の同一のまたは異なる基で場合により置換されている飽和単環式 ($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル基を形成する。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項3】 R_2 および R_4 が一緒になって、非置換の飽和単環式 ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル基を形成する。請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項4】 R_2 および R_4 が一緒になって、シクロブチル基を形成する。請求項1～3のいずれか1項に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項5】 R_1 が、水素原子、または基- $CO R_8$ (ここで、 R_8 は、式(I)で定義したとおりである) を表す。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項6】 R_1 が、基- $CO R_{8a}$ を表し、ここで、 R_{8a} は、アリール基または複素環を表す。請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項7】 R_2 が、式- $CO_2 R_9$ の基を表し、ここで、 R_9 は、式(I)で定義したとおりである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

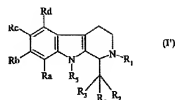
【請求項8】 R_2 が、式- $CO_2 R_{9a}$ の基を表し、ここで、 R_{9a} は、直鎖もしくは分枝鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、またはシクロアルキルを表す。請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項9】 R_2 が、式- $CO_2 R_{9b}$ の基を表し、ここで R_{9b} は、エチルまたはシクロペンチル基を表す。請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項10】 R_5 が、水素原子を表す。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項11】 式(I'):

【化2】



(I')

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、式(I)で定義したとおりである) を有する。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項12】 シクロペンチル-1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項13】 エチル-1-(6-プロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項14】 エチル-1-(6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イルカルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項15】 エチル-1-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項16】 エチル-1-(5, 6-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項17】 エチル-1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

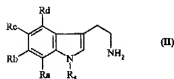
【請求項18】 エチル-1-(6, 7-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。請求項

1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項19】 エチル1-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである、請求項1に記載の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

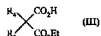
【請求項20】 請求項1記載の式(I)で示される化合物の調製方法であって、式(II)：

【化3】



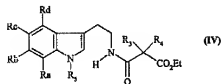
(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、およびR₅は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物を出発材料として用い、式(II)で示される化合物を、式(III)：

【化4】



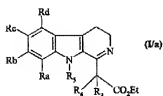
(式中R₃およびR₄は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物と、ペプチドカップリング用の合成条件に従って反応させて、式(IV)：

【化5】



(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(IV)で示される化合物を、トルエンまたはベンゼンなどの溶媒中、オキシ塩化リンの存在下で処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/a)：

【化6】

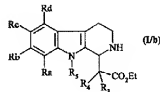


(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₃、R₄、およびR

₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/a)で示される化合物を：

*還元して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/b)：

【化7】

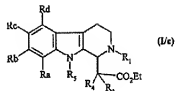


(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/b)の化合物を、式(V)：

R₁-X (V)

(式中、R₁は、式(I)で定義したとおりであり、Xは、脱離基を表す)で示される化合物の存在下で塩基条件で処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/c)：

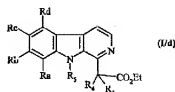
【化8】



(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または、

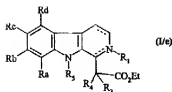
*式(I/a)で示される化合物を、酸化剤の作用に付して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/d)：

【化9】



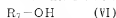
(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、ここで、式(I/a)、(I/b)、(I/c)および(I/d)の化合物全ては、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/e)：

【化10】



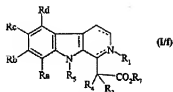
(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、およびR₅は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物を構成しており、式(I/e)で示される化合物を、

・ルイス酸および式(VI)：



(式中R₇は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物の存在下でエステル交換の条件に付して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/f)：

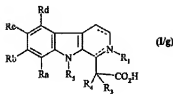
【化11】



(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₇は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または

・式(I/e)で示される化合物を、塩基条件下で加水分解して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/g)：

【化12】



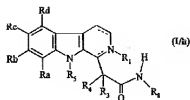
(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/g)で示される化合物を、

◆アミド化の条件に従って式(VII)：



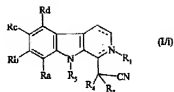
(式中、R₈は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物と処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/h)：

【化13】



(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₆は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、R₉が水素原子を表す特定例の式(I/h)で示される化合物の第一級アミド官能基を、ニトリル官能基に変換して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/i)：

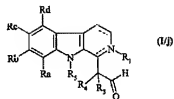
【化14】



(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または

◆式(I/g)で示される化合物のカルボン酸官能基を、還元とその後の酸化を含む一連の反応によりアルデヒドへ変換して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/j)：

【化15】

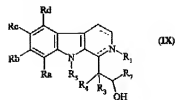


(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/j)で示される化合物を、式(VII)：



(式中、R₇は、式(I)で定義したとおりであり、Mは、アルカリ金属原子またはマグネシウム原子などの金属原子を表し、Xは、ハロゲン原子などの脱離基を表す)で示される化合物の存在下に置いて、式(IX)：

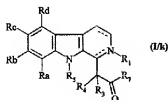
【化16】



(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₂、R₃、R₄、

R₂、およびR₇は、前記で定義したとおりである）で示される化合物を中間体として得、式(IX)で示される化合物を酸化剤により酸化して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/k)：

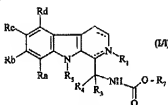
【化17】



(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₆は、前記で定義したとおりである）で示される化合物を得るか、または

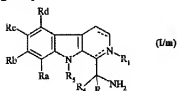
◆式(I/g)で示される化合物を、トリエチルアミンおよび前述で定義したとおりである式R₇-OH(VI)で示される化合物の存在下でジフェニルホスホリアジドと処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/l)：

【化18】



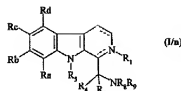
(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₆は、前記で定義したとおりである）で示される化合物を得、R₇がベンジル基を表す特定例の式(I/n)で示される化合物を、パラジウム-活性炭の存在下で水素化分解条件に付して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/m)：

【化19】



(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、前記で定義したとおりである）で示される化合物を得、式(I/n)で示される化合物の第一級アミノ官能基を、第二級または第三級アミノ官能基に変換して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/o)：

【化20】



(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₉は、式(I)で定義したとおりであり、ここではR₉およびR₉は、同時には水素原子を表さないと理解される)で示される化合物を得、本発明の化合物全体を構成する化合物(I/a)～(I/n)を、必要に応じて精製し、所望であれば異なる異性体と分離し、さらに場合により薬学的に許容し得る酸または塩基との付加塩に変換することを特徴とする方法。

【請求項21】 単独で、または1以上の薬学的に許容し得る不活性無毒性賦形剤もしくは担体と組み合わせ、請求項1～19のいずれか1項に記載の少なくとも1の式(I)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩を活性成分として含有する医薬組成物。

【請求項22】 うつ病、精神病、精神分裂病、恐怖症、不安症、パニック発作、睡眠障害、食欲障害、衝動および攻撃的障害、性障害、ならびに頭頂部の処置用の、請求項1～19のいずれか1項に記載の少なくとも1の化合物を活性成分として含有する、請求項21に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規β-カルボリン化合物、その製造方法、及びそれらを含有する医薬組成物に関する。この新規化合物は、5-HT₂ファミリーの受容体に対してセロトニン様活性を有する。

【0002】

【従来の技術】セロトニンは、中枢及び末梢の両方で5-HT(5-ヒドロキシトリプタミン)受容体に作用する神経伝達物質である。今日まで、セロトニン受容体については14のサブタイプが同定されており、5-HT₁～5-HT₇の7のファミリーに分類されている。5-HT₂ファミリーのうち、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}及び5-HT_{2C}のサブタイプが知られている。これらのサブタイプは、多数のリガンドに対する特異性においては同様の役割を果たしている(Trends, Pharmacol. Sci., 1995, 16, 105-110; Neuropharmacology, 1994, 33, 275-317)。

【0003】この化合物は、5-HT₂受容体、そして特に5-HT_{2C}及び5-HT_{2B}受容体の活性を調節することができるので、これらは睡眠障害(Psychopharmacology, 1989, 97, 436-442; Neuropharmacol., 1994, 33, 467-471)、食欲障害(Psychopharmacology, 1997, 133, 309-312)、パニック発作、恐怖症、不安症(Br.

J. Pharmacol., 1996, 117, 427-434; Neuropharmacology, 1997, 36, 793-802)、うつ病 (Biol. Psychiatry, 1996, 39, 1000-1008; Neuroscience, 1999, 91(2), 587-597)、衝動及び攻撃的障害 (Pharm. Biochem. Behavior, 1991, 39, 729-736)、性障害 (Clinical Neuropharmacology, 1997, 20(3), 210-214)、偏頭痛 (Progress in Drug Research, 1998, 51, 219-244, Springer Verlag編)、精神分裂病及び精神病 (Eur. J. Pharm., 1993, 245, 179-182; Biol. Psychiatry, 1998, 44, 1099-1117)などの病状の治療に有用であると考えられる。

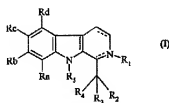
【0004】文献には、多数の β -カルボリン化合物が既に記載されている。これは特にヨーロッパ特許公開06720223に該当し、これは5-HT_{2C}受容体に対して強力な親和性を有するテトラヒドロピロイドインドール化合物を記載している。ヨーロッパ特許公開0320079号及び0300541号は、強力なフィブリン溶解活性を有する β -カルボリン化合物であるジヒドロ β -カルボリン及びテトラヒドロ β -カルボリンを記載している。最後に、特許出願WO95/24200は、特にテトラヒドロ β -カルボリン構造パターンを有する化合物を記載している。これらの化合物は、5-HT_{2B}受容体の特異的アンタゴニストである。

【0005】本発明の化合物は、新規であることに加え、5-HT_{2C}受容体の強力な選択的リガンドであり、特に5-HT_{2C}および5-HT_{2B}アンタゴニストであることが証明され、そのため、うつ病、精神病、精神分裂病、恐怖症、不安症、パニック発作、睡眠障害、食欲障害、衝動および攻撃的障害、性障害、ならびに偏頭痛の処置に有用となり得る。

【0006】本発明は、より詳細には式(I)：

【0007】

【化21】



【0008】(式中、—は、それらを有する環に対して場合により芳香族性を与え得る単結合または二重結合を表し：R₁は、

◆水素、

◆直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アルキル、

◆-R₆-アリール、-R₆-シクロアルキル、または-R₆-複素環(ここで、基R₆は、直鎖もしくは分枝鎖(C₁~C₆)アルキル基を表す)、

◆-C(O)R₇(ここで、R₇は、直鎖もしくは分枝鎖(C₁~C₆)アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、複素環、-R₆-アリール基、-R₆-シクロアルキル基、または-R₆-複素環(ここで、R₆は、前記に定

義したとおりである)を表す)

◆-COR₈(ここで、R₈は、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖(C₁~C₆)アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、複素環、-R₆-アリール基、-R₆-シクロアルキル基、または-R₆-複素環(ここで、R₆は、前記に定義したとおりである)を表す)および

◆-CONH-R₉(ここでR₉は、前記に定義したとおりである)から選択される基を表し、あるいは、R₁を有する窒素原子がすでに環内二重結合を有している場合、R₁は存在せず、R₂は、

◆シアノ、

◆-CO₂R₈(ここでR₈は、前記に定義したとおりである)、

◆-CONHR₈(ここでR₈は、前記に定義したとおりである)、

◆モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル(各基のアルキル部分は、直鎖または分枝鎖状である)

◆-NR₈R₉(ここで、R₈は、前記に定義したとおりであり、R₉は、R₈で定義した基を表す)、

◆-NH-C(O)R₇(ここで、R₇は、前記に定義したとおりである)、及び

◆-COR₈(ここで、R₈は、前記に定義したとおりである)から選択される基を表し、R₉およびR₄は、一緒になって(C₉~C₁₁)シクロアルキル基を形成し、R₅は、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖(C₁~C₆)アルキル基、またはアルキル部分が直鎖もしくは分枝鎖状であるアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、R_a、R_b、R_c、およびR_dは、同一または異なっているもよく、それぞれ他と独立して、水素、ハロゲン、直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アルコキシ、直鎖または分枝鎖トリハロ-(C₁~C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アルキルアミノ、各アルキル部分が直鎖または分枝鎖状であるジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、アリール、アルキル部分が直鎖または分枝鎖状であるアリール-(C₁~C₆)アルキル、カルボキシ、直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アルキルカルボニルオキシ、直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アシル、アリールオキシ、およびアルコキシ部分が直鎖または分枝鎖状であるアリール-(C₁~C₆)アルコキシから選択される基を表す)で示される化合物、その異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩に関し、ここで「シクロアルキル」は、飽和され(または環系に対して芳香族性を与えない)以上の不飽和部分を場合により含有している、3~10の炭素原子を含有し、さらにハロゲン、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖(C₁~C₆)アルキル、および直鎖または分

枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシから選択される、1以上の同一または異なる基で場合により置換された単環式基または二環式基であると理解され、「アリール」は、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデンル基、またはインダニル基(各基は、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、アミノ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、各アルキル部分が直鎖または分枝鎖状であるジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリールオキシ、アルコキシ部分が直鎖または分枝鎖状であるアリール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、直鎖または分枝鎖トリハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アシル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、およびオキソから選択される1以上の同一または異なる基で場合により置換されている)であると理解され、「複素環」は、5〜12員であり、酸素、窒素、および硫黄から選択される1、2、もしくは3の、同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する芳香族性または非芳香族性の飽和または不飽和の単環式あるいは二環式基であると理解され、複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ニトロ、オキソ、およびアミノ(1もしくは2の直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基で場合により置換されている)から選択される1以上の同一または異なる基で場合により置換されていてもよいと理解される。

【0009】複素環としては、ビリジニル、チエニル、フル、イミダゾリル、4H-ピリニル-4-オン、ピラジニル、ビリジニル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ビラゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ヒロリジニル、ヘビリジニル、ペラジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル等の基が挙げられるが、これらは例示であって限定するものではない。

【0010】薬学的に許容し得る酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ホスホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ビルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ショウノウ酸等が挙げられるが、これらは例示であって限定するものではない。

【0011】薬学的に許容し得る塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、tert-ブチルアミン等が挙げられるが、これらは例示であって限定するものではない。

【0012】有利な変形例によると、本発明の好ましい化合物は、 R_3 および R_4 が一緒になって、前記に定義されたとおりである1以上の基で場合により置換されてい

る飽和単環式 ($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル基を形成するものである。特に有利には、 R_3 および R_4 は、一緒になって非置換の飽和単環式 ($C_4 \sim C_6$) シクロアルキル基を形成する。さらに有利には、 R_3 および R_4 は、一緒になってシクロブチル基を形成する。

【0013】本発明による好ましい置換基 R_1 は、水素原子、および R_3 が式(I)で定義したとおりである基- $CO R_3$ である。有利な変形例によると、好ましい置換基 R_1 は、 R_3 が、アリール基または複素環を表す基- $CO R_3$ である。

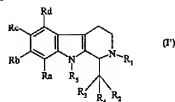
【0014】本発明による好ましい置換基 R_2 は、 R_3 が式(I)で定義したとおりである基- $CO_2 R_3$ である。有利な変形例によると、好ましい置換基 R_2 は、 R_3 が直鎖または分枝鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基またはシクロアルキルを表す基- $CO_2 R_3$ である。特に有利には、 R_3 は、エチルまたはシクロペンチル基を表す。

【0015】本発明による好ましい置換基 R_5 は、水素原子である。

【0016】特に有利な変形例によると、本発明の好ましい化合物は、式(I'):

【0017】

【化22】



【0018】(式中、 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R , a , Rb , Rc , および Rd は、式(I)で定義したとおりである)で示される2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン化合物である。

【0019】本発明による好ましい化合物は:

-シクロペンチル-1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート、

-エチル-1-(6-ブプロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート、

-エチル-1-[6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イルカルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル]シクロブタンカルボキシレート、

-エチル-1-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート、

-エチル-1-(5, 6-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート、

-エチル-1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒ

ドロー-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート、

エチル1-(6,7-ジクロロ-2,3,4,9-テトラヒドロー-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート、

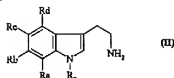
エチル1-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロー-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレートである。

【0020】好ましい化合物の異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基との付加塩は、本発明の不可欠な一部を形成する。

【0021】本発明は式(I)で示される化合物の調製方法にも及び、この方法は、式(II)：

【0022】

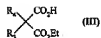
【化23】



【0023】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、およびR₅は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物を出発材料として用い、式(II)で示される化合物を式(III)：

【0024】

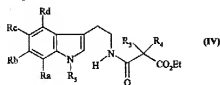
【化24】



【0025】(式中、R₅およびR₄は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物と、ペプチドカップリング用の合成条件に従って反応させて、式(IV)：

【0026】

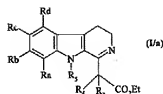
【化25】



【0027】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(IV)で示される化合物を、トルエンまたはベンゼンなどの溶媒中、オキシ塩化リンの存在下で処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/a)：

【0028】

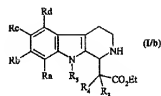
【化26】



【0029】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/a)で示される化合物を：
*有機合成において従来用いられている条件に従って還元して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/b)：

【0030】

【化27】



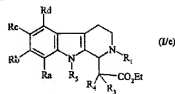
【0031】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/b)で示される化合物を、式(V)：

R₁-X (V)

(式中、R₁は、式(I)で定義したとおりであり、Xは、有機合成で慣例的に用いられる脱離基を表す)で示される化合物の存在下で塩基条件で処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/c)：

【0032】

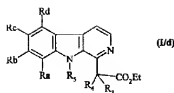
【化28】



【0033】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または
*式(I/a)で示される化合物を、有機合成で慣例的に用いられる触媒剤の作用に付して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/d)：

【0034】

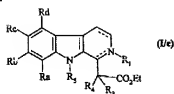
【化29】



【0035】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、ここで、式(I/a)、(I/b)、(I/c)および(I/d)の化合物全ては、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/e)：

【0036】

【化30】



【0037】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₃、R₄、およびR₅は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物を構成しており、式(I/e)で示される化合物を、

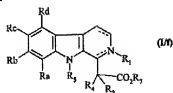
・ルイス酸および式(VI)：

R₇-OH (VI)

(式中R₇は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物の存在下でエステル交換の条件に付して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/f)：

【0038】

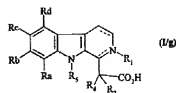
【化31】



【0039】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₃、R₄、R₅、およびR₇は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または・式(I/e)で示される化合物を塩基条件下で加水分解して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/g)：

【0040】

【化32】



【0041】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/g)で示される化合物を、

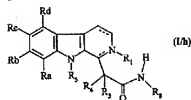
◆従来のアミド化の条件に従って式(VII)：

R₉-NH₂ (VII)

(式中、R₉は、式(I)で定義したとおりである)で示される化合物と処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/h)：

【0042】

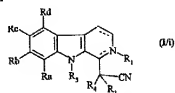
【化33】



【0043】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₃、R₄、R₅、およびR₉は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、R₉が水素原子を表す特定例の式(I/h)で示される化合物の第一級アミド官能基を有機合成で用いられている条件に従ってニトリル官能基に変換して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/i)：

【0044】

【化34】

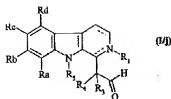


【0045】(式中、R_a、R_b、R_c、R_d、R₁、R₃、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または

◆式(I/g)で示される化合物のカルボン酸官能基を、有機化学での慣例の条件に従って、還元とその後の酸化を含む一連の反応によりアルデヒドに変換して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/j)：

【0046】

【化35】



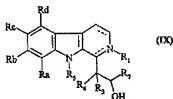
【0047】(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、およびR₆は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/j)で示される化合物を、式(VIII)：



(式中、R₇は、式(I)で定義したとおりであり、Mは、アルカリ金属原子またはマグネシウム原子などの金属原子を表し、Xは、ハロゲン原子などの脱離基を表す)で示される化合物の存在下に置いて、式(IX)：

【0048】

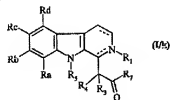
【化36】



【0049】(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、R₅、およびR₇は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を中間体として得、式(IX)で示される化合物を有機合成において一般的に使用される酸化剤により酸化して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/k)：

【0050】

【化37】

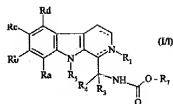


【0051】(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、R₅、およびR₇は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得るか、または

◆式(I/g)で示される化合物を、トリエチルアミンおよび前記で定義したとおりである式R₇-OH(VI)で示される化合物の存在下でジフェニルホスホリアルジドと処理して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/l)：

【0052】

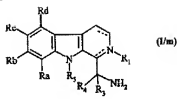
【化38】



【0053】(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、R₅、およびR₇は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、R₇がベンジル基を表す特定例の式(I/l)で示される化合物を、パラジウム-活性炭の存在下で水素化分解条件に付して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/m)：

【0054】

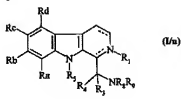
【化39】



【0055】(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、およびR₅は、前記で定義したとおりである)で示される化合物を得、式(I/n)で示される化合物の第一級アミン官能基を、従来法に従って第二級または第三級アミン官能基に変換して、式(I)で示される化合物の特定例である式(I/n)：

【0056】

【化40】



【0057】(式中、Ra、Rb、Rc、Rd、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、およびR₉は、式(I)で定義したとおりであり、ここではR₆およびR₉は、同時には水素原子を表さないと理解される)で示される化合物を得、本発明の化合物全体を構成する化合物(I/a)～(I/n)を、必要に応じて従来の精製法に従って精製し、所望であれば従来の分離法に従って異なる異性体に分離し、さらに場合により薬学的に許容し得る酸または塩基との付加塩に変換することを特徴とする。

【0058】式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、および(VIII)で示される化合物は、市販の化合物あるいは既知の有機合成法に従って得られる化合物のいずれかである。

【0059】本発明はまた、単独で、または1以上の薬学的に許容し得る不活性無毒性賦形剤もしくは担体と組み合わせ、少なくとも1の式(I)で示される化合

物、その光学異性体、あるいは薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩を活性成分として含有する医薬組成物にも関する。

【0060】本発明による医薬組成物としては、特に経口、非経口（静脈内、筋肉内、または皮下）、経皮、鼻腔内、直腸内、経舌、眼内、あるいは呼吸器系への投与に適したものであり、特に錠剤、嚙剤、舌下錠、サクション、ゼラチンカプセル剤、トローチ剤、生剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤、注射剤または外用剤、エアロゾル剤、点眼剤、点鼻剤等が挙げられる。

【0061】本発明の化合物は、強力なセロトニン様5-HT_{2A}/5-HT_{2C}活性、特に5-HT_{2C}アンタゴニスト活性を有する（本発明の化合物が、その受容体に対して特に10⁻⁷〜10⁻⁸MのK_iを有することが結合試験で実証されている）。したがって、少なくとも1の式（1）で示される化合物を含有する医薬組成物は、うつ病、精神病、精神分裂病、恐怖症、不安症、パニック発作、睡眠障害、食欲障害、衝動および攻撃的障害、性障害、ならびに偏頭痛の処置に有用である。

【0062】有用な用量は、患者の年齢および体重、投与経路、障害の性質および重症度、ならびに他の治療薬の投与に応じて変化させることができ、1日当たり0.1mg〜500mgの範囲の量を1回またはそれ以上の回数で投与する。

【0063】

【実施例】次に示す実施例は本発明を説明しており、いかなる様式においても限定するものではない。

【0064】使用する出発材料および/または試薬は、既知の製品または既知の手順で調製される製品である。

【0065】実施例に記載される化合物の構造および合成段階は、従来の分光光度法（赤外線、NMR、質量分

析点：158〜160°C

微量元素分析：

	C	H
%計算値	58.54	6.00
%実測値	58.33	5.97

【0070】実施例2：エチル（R, S）-1-（6-プロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル）シクロブタンカルボキシレート塩

融点：246〜247°C

微量元素分析：

	C	H
%計算値	52.25	5.36
%実測値	52.14	5.41

【0072】実施例3：（+）-エチル1-（6-プロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル）シクロブタンカルボキシレートおよびその塩酸塩

実施例2の生成物をキラルフェーズクロマトグラフィー（キラルセルAD）に付した（移動相は1000/1の

析法等）で決定した。

【0066】実施例1：エチル1-（6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル）シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

【0067】工程A：エチル1-（{2-（5-クロロ-1H-インドール-3-イル）エチル}アミノ）カルボニル）シクロブタンカルボキシレート

5-クロロトリプタミン塩酸塩（23.1g）、モノエチルシクロブタンジカルボキシレート（17.3g）、ジソプロピルエチルアミン（36ml）、および0-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（33.7g）を、ジクロロメタン（200ml）中で周囲温度にて20時間攪拌した。水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで有機相をろ出した後、減圧下で蒸発すると、予測された生成物が単離された。

【0068】工程B：エチル1-（6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル）シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

工程Aで得られた生成物（32g）をトルエン（400ml）およびPOCl₃（35ml）の溶液中で還流しながら加熱した。3時間後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール（300ml）にとり、ホウ水素化ナトリウム（5g）をゆっくりに加えた。30分後に水（300ml）を添加して、エタノールを留去した。ジクロロメタンで残渣を抽出し、乾燥および減圧下で蒸発した後、得られた油状残渣をエタノール性塩化水素溶液中で塩酸塩に変換した。予測された生成物が、ろ過および真空下で乾燥後に単離された。

【0069】

N	Cl
7.59	19.20
7.61	19.60

酸塩手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-プロモトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0071】

エタノール/ジエチルアミン混合物からなる。化合物（鏡像体過剰率が98%）を溶出し、次にエーテル性塩化水素の作用により塩酸塩に変換した。

融点：226〜227°C

[α]_D²⁵ = +23.26°

【0073】実施例4：（-）-エチル1-（6-プロ

モ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレートおよびその塩酸塩

実施例3で行なったクロマトグラフィーで分離された他の生成物は、予測された生成物(鏡像体過剰率が95%)に相当しており、その後、これを塩酸塩に変換した。

融点: 226~227°C

融点: 235~237°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	65.41	7.22
%実測値	65.27	7.29

【0076】実施例6: エチル1-(6, 7-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレート塩酸塩

融点: >260°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	53.55	5.24
%実測値	53.88	4.99

【0078】実施例7: エチル1-(6-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 190~192°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	62.55	6.91
%実測値	62.07	7.10

【0080】実施例8: エチル1-(2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 204~206°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.57	6.92
%実測値	64.60	6.98

【0082】実施例9: エチル1-(6, 7-ジメトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 169~170°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	60.83	6.89
%実測値	60.22	7.00

【0084】実施例10: エチル1-(6, 7-ジプロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレート塩酸塩

融点: >260°C

微量元素分析:

$[\alpha]_D^{21} = -23.18^\circ$

【0074】実施例5: エチル1-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロプタンカルボキシレート塩酸塩

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-メチルトリアプタミン塩酸塩を用いた。

【0075】

	N	C1
%計算値	8.03	10.16
%実測値	7.88	10.46

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5, 6-ジクロロトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0077】

	N	C1
%計算値	6.94	26.34
%実測値	6.83	26.10

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-メトキシトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0079】

	N	C1
%計算値	7.68	9.72
%実測値	7.47	9.82

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質としてトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0081】

	N	C1
%計算値	8.37	10.59
%実測値	8.25	10.66

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5, 6-ジメトキシトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0083】

	N	C1
%計算値	7.09	8.98
%実測値	7.05	8.66

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5, 6-ジプロモトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0085】

	C	H	N	Cl	Br
%計算値	43.89	4.30	5.69	7.20	32.44
%実測値	44.00	4.31	5.67	7.29	32.00

【0086】実施例11：エチル1-(6-フェニル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

実施例2で得られた化合物(2g)、フェニルボロン酸(1g)、フッ化セシウム(1.7g)、臭化セシウム(3.2g)、およびテトラキス(トリフェニルホスフ

融点: >260°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	69.31	6.67	6.74	8.53
%実測値	68.70	6.45	6.65	8.27

【0088】実施例12：エチル1-(7-トリフルオロメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 241°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	56.65	5.50	6.95	8.80
%実測値	56.68	5.29	6.82	9.10

【0090】実施例13：エチル1-(6-tert-ブチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 凍結乾燥物

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	64.68	8.12	6.86	8.68
%実測値	64.20	8.16	7.07	8.90

【0092】実施例14：エチル1-(7-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 236°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	64.49	7.60	7.92	10.02
%実測値	64.05	7.86	7.73	10.20

【0094】実施例15：エチル1-(6-ヒドロキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

実施例7で得られた化合物(2g)をジクロロメタン(50ml)を含む溶液に、不活性雰囲気下で-30°Cにてジクロロメタンに溶解した1%の三臭化ホウ素(12ml)を添加した。周囲温度で2時間反応させた後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(1ml)で加水分解した。得られた沈殿をろ出し、水で洗浄し、次に乾燥すると、予測された生成物が単離された。

【0095】融点: 215~216°C

イン)パラジウム(0)(0.7g)を、ジメトキシエタン(200ml)中で20時間還流しながら加熱し、次にシリカゲル(ジクロロメタン/メタノール: 97/3)で精製して、エーテル性塩化水素溶液を用いて塩に変換した後予測された化合物が得られた。

【0087】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として6-トリフルオロメチルトリプタミンを用いた。

【0089】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-tert-ブチルトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0091】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として6-メチルトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0093】

	C	H	N
%計算値	68.77	7.05	8.91
%実測値	67.56	6.88	8.77

【0096】実施例16：エチル1-(7-クロロ-6-フルオロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-フルオロ-6-クロロトリプタミンを用いた。

【0097】

融点: 251~252℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	58.54	6.00	7.59	19.20
%実測値	58.33	5.97	7.61	19.60

【0098】実施例17: エチル1-(6-フルオロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 212~213℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.27	6.28	7.94	10.05
%実測値	61.25	6.28	7.91	10.38

【0100】実施例18: エチル1-(5, 6-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 242~243℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	53.58	5.33	6.87	26.07
%実測値	53.49	5.41	6.72	26.59

【0102】実施例19: エチル1-(5, 6-ジプロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 183~184℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl	Br
%計算値	43.89	4.30	5.69	7.20	32.44
%実測値	44.20	4.40	5.69	7.30	32.00

【0104】実施例20: エチル1-(6-クロロ-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: >260℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	59.54	6.31	7.31	18.50
%実測値	59.80	6.39	7.09	18.38

【0106】実施例21: エチル1-(6-クロロ-9-エチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 231~232℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	60.46	6.60	7.05	17.84
%実測値	60.48	6.73	7.02	18.11

【0108】実施例22: エチル1-(6-メトキシ-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-フルオロトリプタミンを用いた。

【0099】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として4, 5-ジクロロトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0101】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として4, 5-ジプロモトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0103】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-クロロ-1-メチルトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0105】

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-クロロ-1-エチルトリプタミンを用いた。

【0107】

ト塩酸塩

手順は実施例1と同様であり、工程Aの基質として5-メトキシ-1-メチルトリプタミン塩酸塩を用いた。

【0109】

融点: >250℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	63.40	7.18	7.39	9.36
%実測値	62.96	7.62	7.17	9.06

【0110】実施例23: シクロペンチル1-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

実施例1の化合物(4.0g)をチタニトリソプロポキシド(1ml)の存在下でシクロペンタノール(80

融点: 208~209℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.62	6.40	6.84	17.32
%実測値	61.42	6.50	6.65	17.17

【0112】実施例24: イソプロピル1-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 244~245℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	59.54	6.31	7.31	18.50
%実測値	59.57	6.29	7.19	18.72

【0114】実施例25: ベンジル1-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 228~230℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	67.52	6.37	6.56	8.30
%実測値	67.96	6.49	6.64	8.77

【0116】実施例26: メチル1-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 232~233℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	57.07	5.71	7.83	19.82
%実測値	56.99	5.54	7.50	20.27

【0118】実施例27: メチル1-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 208~209℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.62	6.61	7.98	10.11
%実測値	61.56	6.61	7.88	10.23

【0120】実施例28: エチル1-(6-クロロ-

2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩(2.4時間反応させた後、反応混合物を水で希釈し、次にろ過した。ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、減圧下で蒸発した後、エタノール-ジエチルエーテル-塩化水素混合物から残渣を結晶化すると、予測された生成物が単離された。

【0111】

手順は実施例23と同様であり、試薬としてシクロペンタノールの替わりにイソプロパノールを用いた。

【0113】

手順は実施例23と同様であり、基質として実施例7の生成物を、試薬としてベンジルアルコールを用いた。

【0115】

手順は実施例23と同様であり、試薬としてメタノールを用いた。

【0117】

手順は実施例23と同様であり、実施例7の化合物および実施例26の試薬から出発した。

【0119】

ー1-イル)シクロヘキサカルボキシレート塩酸塩
手順は実施例1と同様であり、試薬としてモノエチルシ

融点: 245~246°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	60.46	6.60
%実測値	60.30	6.52

【0122】実施例29: エチル1-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート塩酸塩

【0123】手順は実施例1と同様であり、試薬として

融点: 231~232°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	59.54	6.31
%実測値	59.63	6.32

【0125】実施例30: エチル1-(6-クロロ-9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 113~115°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	66.56	6.98
%実測値	66.23	7.16

【0127】実施例31: エチル1-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート塩酸塩

融点: 175~176°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	63.02	7.21
%実測値	62.72	7.43

【0129】実施例32: 1-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

実施例1の化合物(1g)を水(15ml)、エタノール(30ml)、および1M水酸化ナトリウム溶液(5ml)

融点: >275°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	63.05	5.62
%実測値	62.22	5.67

【0131】実施例33: 1-(6-クロロ-9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

融点: >260°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.05	6.01

クロヘキサカルボキシレートを用いた。

【0121】

	N	Cl
%計算値	7.05	17.84
%実測値	7.01	18.24

モノメチルシクロペンタンジカルボキシレートを用いた。

【0124】

	N	Cl
%計算値	7.31	18.50
%実測値	7.08	18.63

手順は実施例20と同様であり、工程Aの試薬として実施例29で用いた試薬を用いた。

【0126】

	N	Cl
%計算値	7.76	9.82
%実測値	7.49	10.28

手順は実施例7と同様であり、工程Aの試薬として実施例29で用いた試薬を用いた。

【0128】

	N	Cl
%計算値	7.34	9.30
%実測値	7.17	9.14

に含む懸濁液を、50°Cで10時間加熱した。次に、反応混合物を冷却し、1MのHCl(5ml)を添加した。生成した沈殿を吸引ろ過し、水で洗浄し、次に真空中で乾燥すると、予測された生成物が単離された。

【0130】

	N	Cl
%計算値	9.19	11.63
%実測値	9.20	11.75

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例20で得られた化合物を用いた。

【0132】

	N	Cl
%計算値	8.79	11.12

%実測値 64.08 5.95

【0133】実施例34: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロペンタンカルボン酸

融点: >260℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.05	6.01
%実測値	64.45	6.13

【0135】実施例35: 1-(2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例8で得られた化合物を用いた。

【0136】融点: 280~281℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	71.09	6.71	10.36
%実測値	71.11	6.88	10.22

【0137】実施例36: 1-(6-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例7で得られた化合物を用いた。

【0138】融点: >260℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	67.98	6.71	9.33
%実測値	67.96	7.03	8.96

【0139】実施例37: 1-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例5の化合物を用いた。

【0140】融点: >250℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	71.37	7.11	9.79
%実測値	70.98	7.15	9.58

【0141】実施例38: 1-(7-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例14の化合物を用いた。

【0142】融点: >260℃

融点: 170~171℃

微量元素分析:

8.67 11.35

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例29で得られた化合物を用いた。

【0134】

	N	C1
%計算値	8.79	11.12
%実測値	8.66	11.50

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	69.58	6.98	9.54
%実測値	70.10	7.10	9.54

【0143】実施例39: 1-(6-tert-ブチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例13の化合物を用いた。

【0144】融点: >260℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	70.13	8.27	8.18
%実測値	70.67	7.98	8.29

【0145】実施例40: 1-(7-トリフルオロメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例12の化合物を用いた。

【0146】融点: >260℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	57.33	5.36	7.87
%実測値	58.28	5.56	7.86

【0147】実施例41: エチル 1-(6-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

エタノール (25ml) に実施例1の化合物 (1g) を含む溶液に、ヨウ化メチル (0.3ml) および NaHCO₃ (0.8g) を添加した。周囲温度にて24時間反応させた後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次に残液を水およびジクロロメタンの混合物にとった。抽出、乾燥、およびろ過の後、有機相を減圧下で濃縮した。エタノールおよびエーテル性塩化水素の溶液から結晶化させると、予測された生成物が得られた。

【0148】

	C	H	N	Cl
%計算値	59.54	6.31	7.31	18.50
%実測値	59.28	6.24	7.12	18.42

【0149】実施例42：エチル1-(6-クロロ-2,9-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

手順は実施例41と同様であり、基質として実施例20の化合物を用いた。

【0150】

融点：238~240℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	60.46	6.60	7.05	17.84
%実測値	60.49	6.57	6.90	18.25

【0151】実施例43：エチル1-(6-クロロ-2-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート

手順は実施例41と同様であり、基質として実施例29の化合物を用いた。

【0152】

融点：145~146℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	59.54	6.31	7.31	18.50
%実測値	59.28	6.24	7.12	18.42

【0153】実施例44：エチル1-(6-クロロ-2,9-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート

手順は実施例41と同様であり、基質として実施例30の化合物を用いた。

【0154】

融点：109℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	67.28	7.26	7.47	9.46
%実測値	67.26	7.46	7.56	10.19

【0155】実施例45：エチル1-(6-クロロ-2-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩

手順は実施例41と同様であり、基質として実施例28の化合物を用いた。

【0156】

融点：178~185℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	61.31	6.86	6.81	17.24
%実測値	61.36	6.77	6.71	16.89

【0157】実施例46：エチル1-(2-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート
手順は実施例41と同様であり、基質として実施例8の化合物を用いた。

2-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート
手順は実施例41と同様であり、基質として実施例7の化合物を用いた。

【0158】

融点：142~144℃

微量元素分析：

	C	H	N
%計算値	73.05	7.74	8.97
%実測値	72.66	7.75	8.79

【0159】実施例47：エチル1-(6-メトキシ-

【0160】融点：124~125℃

微量元素分析：

	C	H	N
%計算値	70.15	7.65	8.18
%実測値	70.16	7.64	8.00

【0161】実施例48：エチル1-(6-メトキシ-

2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロペンタンカルボキシレート

手順は実施例41と同様であり、基質として実施例31の化合物を用いた。

【0162】融点: 113~114°C

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	70.76	7.92	7.86
%実測値	70.21	7.85	7.75

【0163】実施例49: エチル1-(2-ベンジル-

融点: 155~156°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	70.99	6.43
%実測値	70.95	6.51

【0165】実施例50: 1-(6-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロブタンカルボン酸

融点: 174~175°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.05	6.01
%実測値	63.97	5.95

【0167】実施例51: 1-(6-クロロ-2, 9-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-2-イル) シクロブタンカルボン酸

融点: >260°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.96	6.36
%実測値	64.40	6.40

【0169】実施例52: 1-(6-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロペンタンカルボン酸

融点: 171~173°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.96	6.36
%実測値	64.59	6.39

【0171】実施例53: 1-(6-クロロ-2, 9-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロペンタンカルボン酸

融点: 197~198°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	62.54	6.91
%実測値	62.83	7.07

【0173】実施例54: 1-(6-クロロ-2-ベンジル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カル

6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル) シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例41と同様であり、試薬としてヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用いた。

【0164】

	N	Cl
%計算値	6.62	8.38
%実測値	6.79	9.08

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例41の化合物を用いた。

【0166】

	N	Cl
%計算値	8.79	11.12
%実測値	8.59	11.45

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例42の化合物を用いた。

【0168】

	N	Cl
%計算値	8.42	10.65
%実測値	8.18	10.91

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例43の化合物を用いた。

【0170】

	N	Cl
%計算値	8.42	10.65
%実測値	8.21	10.77

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例44の化合物を用いた。

【0172】

	N	Cl
%計算値	7.68	9.71
%実測値	7.64	9.99

ボリン-1-イル) シクロブタンカルボン酸

手順は実施例32と同様であり、基質として実施例49

の化合物を用いた。

融点: 178~180°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	68.00	6.01
%実測値	67.81	6.04

【0175】実施例55: エチル1-(6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート塩酸塩

実施例1の化合物(1.84g)、N-トリチルイミダゾール-4-カルボン酸(1.8g)、ジソシアピロヒエチルアミン(1.92ml)、およびO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(1.76g)を、周囲温度で24時間攪拌した。水(500ml)で希釈し、ろ過し、ジクロロメタンで抽出した後、有機相を乾燥し、ろ過し、次に減圧下で濃縮した。エタノール-

融点: 195~196°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	68.72	5.77
%実測値	68.36	5.80

【0178】実施例57: エチル1-(6-クロロ-2-(2-チエニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

融点: 190~191°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	62.36	5.23
%実測値	62.43	5.29

【0180】実施例58: エチル1-(6-クロロ-2-(3-フロイル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例55と同様であり、試薬として3-フロイルクロリドを用いた。融点: 176~177°C

【0181】実施例59: エチル1-(6-クロロ-2

融点: 204~205°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	63.70	5.13
%実測値	63.78	5.27

【0183】実施例60: エチル1-(6-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

融点: 169~170°C

微量元素分析:

【0174】

	N	Cl
%計算値	6.89	8.72
%実測値	6.91	9.30

ジエチルエーテル-塩化水素混合物中で残渣を結晶化させると、予測された生成物が単離された。融点: 170~171°C

【0176】実施例56: エチル1-(2-ベンゾイル-6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例55と同様であり、試薬としてN-トリチルイミダゾール-4-カルボン酸の代わりに塩化ベンゾイルを用いた。

【0177】

	N	Cl
%計算値	6.41	8.11
%実測値	6.26	8.07

手順は実施例55と同様であり、試薬として2-チオフェノールクロリドを用いた。

【0179】

	N	Cl	S
%計算値	6.32	7.24	8.00
%実測値	6.30	7.17	7.98

-(4-クロロベンジル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例55と同様であり、試薬として3-クロロベンゾイルクロリドを用いた。

【0182】

	N	Cl
%計算値	5.94	15.04
%実測値	5.95	14.69

手順は実施例55と同様であり、試薬として4-メトキシベンゾイルクロリドを用いた。

【0184】

	C	H	N	Cl
%計算値	66.88	5.83	6.00	7.59
%実測値	66.92	5.92	6.02	7.55

【0185】実施例61：エチル1-〔6-プロモ-2-（3-フロイル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、基質として実施例2の化合物を、試薬として3-フロイルクロリドを用いた。

【0186】

融点：178～179℃

微量元素分析：

	C	H	N	Br
%計算値	58.61	4.92	5.94	16.95
%実測値	58.61	5.11	5.77	16.92

【0187】実施例62：エチル1-〔6-クロロ-2-（2-ピリジニルカルボニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として2-ピリジンカルボン酸を用いた。

【0188】

融点：166～167℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	65.83	5.52	9.60	8.10
%実測値	65.71	5.67	9.58	8.29

【0189】実施例63：エチル1-〔6-クロロ-2-（4-オキソ-4H-ピラン-2-イル）カルボニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン酸を用いた。

【0190】

融点：153～154℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	63.37	5.10	6.16	7.79
%実測値	63.38	5.17	6.08	7.96

【0191】実施例64：エチル1-〔6-クロロ-2-（3-ピリジニルカルボニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として3-ピリジンカルボン酸を用いた。

【0192】

融点：184～185℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	65.83	5.52	9.60	8.10
%実測値	65.91	5.61	9.53	8.10

【0193】実施例65：エチル1-〔6-クロロ-2-（2-ピラジニルカルボニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として2-ピラジニルカルボン酸を用いた。

【0194】

融点：167～168℃

微量元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	62.94	5.28	12.76	8.08
%実測値	63.04	5.40	12.86	8.03

【0195】実施例66：エチル1-〔6-クロロ-2-（2-ピリミジニルカルボニル）-2,3,4,9-

テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として2-ピリミジニルカルボン酸を用いた。

【0196】

融点: 158~160°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	62.94	5.28	12.76	8.08
%実測値	62.04	5.30	12.72	8.11

【0197】実施例67: エチル1-(6-クロロ-2-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として5-イソオキサゾリルカルボン酸を用いた。

【0198】

融点: 166~167°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.76	5.18	9.82	8.29
%実測値	61.80	5.24	9.74	8.33

【0199】実施例68: エチル1-(6-クロロ-2-(4-ピリジニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として4-ピリジンカルボン酸を用いた。

【0200】

融点: 205~206°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	65.83	5.52	9.60	8.10
%実測値	65.85	5.52	9.53	8.07

【0201】実施例69: エチル1-(6-ブromo-2-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、基質として実施例2の化合物を、試薬として実施例67の試薬を用いた。

【0202】

融点: 170~171°C

微量元素分析:

	C	H	N	Br
%計算値	55.94	4.69	8.90	16.92
%実測値	56.02	4.73	8.72	16.67

【0203】実施例70: エチル1-(6-クロロ-2-(1H-ピロール-2-イルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として1H-2-ピロールカルボン酸を用いた。

【0204】

融点: 209~210°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	64.86	5.68	9.87	8.32
%実測値	64.89	5.73	9.76	8.48

【0205】実施例71: エチル1-(6-クロロ-2-(2-(1H-1,2,3,4-テトラアゾール-1-イル)アセチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として2-(1H-1,2,3,4-テトラアゾール-1-イル)酢酸を用いた。

【0206】

融点: 123~124°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	56.95	5.23	18.97	8.00
%実測値	57.22	5.36	17.86	7.26

【0207】実施例72: エチル1-(6-クロロ-2-
-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カル
ボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β
-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレ

融点: 180~181℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	62.65	5.71	12.71	8.04
%実測値	63.02	5.67	12.61	8.02

【0209】実施例73: エチル(1R)-1-(6-
クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イルカルボニ
ル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カル
ボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレ

実施例55の化合物を、溶出液としてエタノールを用い

融点: 140~142℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.90	5.43	13.12	8.30
%実測値	61.71	5.52	12.82	9.02

【0211】実施例74: エチル(1S)-1-(6-
クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イルカルボニ
ル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カル
ボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレ

融点: 140~142℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.90	5.43	13.12	8.30
%実測値	61.43	5.58	12.79	8.35

【0213】実施例75: エチル1-(6-クロロ-2-
-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カル
ボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β
-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレ

融点: 203~204℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	62.65	5.71	12.71	8.04
%実測値	62.71	5.74	12.73	8.19

【0215】実施例76: エチル1-(6-クロロ-2-
-〔(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カル
ボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β
-カルボリン-1-イル〕シクロブタンカルボキシレ

融点: 161~162℃

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	62.65	5.71	12.71	8.04
%実測値	63.18	6.21	11.93	7.52

【0217】実施例77: エチル1-(6-クロロ-2-

ト

手順は実施例55と同様であり、試薬として1-メチル
-1H-イミダゾール-4-カルボン酸を用いた。

【0208】

	C	H	N	Cl
%計算値	62.65	5.71	12.71	8.04
%実測値	63.02	5.67	12.61	8.02

でキラルカラム (CHIRALPAK AD) で溶出すると、予測さ
れた化合物 (98%の鏡像体過剰率) を単離することが
できた。

【0210】

	C	H	N	Cl
%計算値	61.90	5.43	13.12	8.30
%実測値	61.71	5.52	12.82	9.02

実施例73でのクロマトグラフィーで溶出された第二の
化合物が、予測された化合物 (98%の鏡像体過剰率)
に相当していた。

【0212】

	C	H	N	Cl
%計算値	61.90	5.43	13.12	8.30
%実測値	61.43	5.58	12.79	8.35

ト

手順は実施例55と同様であり、試薬として1-メチル
-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を用いた。

【0214】

	C	H	N	Cl
%計算値	62.65	5.71	12.71	8.04
%実測値	62.71	5.74	12.73	8.19

ト

手順は実施例55と同様であり、試薬として5-メチル
-1H-イミダゾール-4-カルボン酸を用いた。

【0216】

	C	H	N	Cl
%計算値	62.65	5.71	12.71	8.04
%実測値	63.18	6.21	11.93	7.52

-〔(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-ル

イル)カルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として4-メチル

融点: 162~163℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	57.57	5.05
%実測値	57.49	5.05

【0219】実施例78: エチル1-(6-クロロ-2-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イルカルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

融点: 224~225℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	56.69	4.76
%実測値	56.90	4.96

【0221】実施例79: エチル1-(2-アセチル-6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

融点: 218~219℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.08	6.18
%実測値	64.06	6.30

【0223】実施例80: エチル1-(2-アセチル-6-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、基質として実施例7の化合物を、試薬として実施例79の試薬を用いた。

【0224】融点: 180~182℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	68.09	7.07	7.56
%実測値	68.18	7.28	7.56

【0225】実施例81: エチル1-(6-メトキシ-2-(2-フロイル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、基質として実施例7の

融点: 195~196℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	64.71	5.43
%実測値	64.61	5.55

【0229】実施例83: 1-(2-アセチル-6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カル

-1, 2, 3-チアジアゾール-5-カルボン酸を用いた。

【0218】

	N	Cl	S
12.21	7.72	6.99	
12.05	8.04	6.93	

手順は実施例5と同様であり、試薬として1, 2, 3-チアジアゾール-4-カルボン酸を用いた。

【0220】

	N	Cl	S
12.59	7.97	7.21	
12.28	8.00	7.13	

手順は実施例5と同様であり、試薬として塩化アセチルを用いた。

【0222】

	N	Cl
7.47	9.46	
7.34	9.45	

化合物を、試薬として2-フロイルクロリドを用いた。

【0226】融点: 149~150℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	68.23	6.20	6.63
%実測値	68.21	6.35	6.66

【0227】実施例82: エチル1-(6-クロロ-2-(2-フロイル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例5と同様であり、試薬として2-フロイルクロリドを用いた。

【0228】

	N	Cl
6.56	8.30	
6.54	8.29	

ボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸

手順は実施例5と同様であり、基質として実施例32

の化合物を、試薬として塩化アセチルを用いた。

融点: $>250^{\circ}\text{C}$

微量元素分析:

	C	H
%計算値	62.34	5.52
%実測値	62.12	5.69

【0231】実施例84: 1-(2-アセチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボン酸
手順は実施例5と同様であり、基質として実施例35の化合物を、試薬として塩化アセチルを用いた。

【0232】融点: $244\sim 246^{\circ}\text{C}$

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	69.21	6.45	8.97
%実測値	69.03	6.70	8.69

【0233】実施例85: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩
ジオキサン(20ml)、水(20ml)、および1M水酸化ナトリウム溶液(10ml)に実施例1の化合物(1g)を含む溶液に、 0°C でtert-ブチルピロカルボネー

融点: $229\sim 230^{\circ}\text{C}$

微量元素分析:

	C	H
%計算値	56.48	5.63
%実測値	56.30	5.65

【0235】実施例86: tert-ブチル-1-(1-(アミノカルボニル)シクロブチル)-6-クロロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキシレート

微量元素分析:

	C	H
%計算値	62.45	6.49
%実測値	62.53	6.53

【0237】実施例87: エチル-1-(1-(アミノカルボニル)シクロブチル)-6-クロロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-カルボキシレート

テトラヒドロフラン(50ml)およびN-メチルモルホリン(0.5ml)に実施例32の化合物(1g)を含む溶液に、クロロギ酸エチル(0.3ml)、次に28%水

融点: $200\sim 201^{\circ}\text{C}$

微量元素分析:

	C	H
%計算値	60.72	5.90
%実測値	60.49	6.00

【0239】実施例88: 1-(6-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキサミド

【0230】

	N	C1
%計算値	8.08	10.22
%実測値	8.01	10.25

ト(0.8g)を添加した。4時間反応させた後、反応混合物へ水を添加して希釈し、5%クエン酸溶液で酸性化した。酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、減圧下で濃縮した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン(50ml)およびN-メチルモルホリン(0.5ml)で希釈した。混合物を -10°C に冷却した後、クロロギ酸エチル(0.3ml)を、次に28%水酸化アンモニウム溶液(0.2ml)を添加した。12時間反応させた後、溶媒を留去した。次に、残渣を水/ジクロロメタン混合物にとった。デカンテーションし、乾燥し、減圧下で濃縮した後、残渣をエタノールおよびエーテル性塩化水素の溶液で処理すると、所望の生成物が塩酸塩の形で得られた。

【0234】

	N	C1
%計算値	12.35	20.84
%実測値	12.07	20.81

生成物は、実施例85の化合物の合成で得られた副生成物であった。

【0236】融点: $229\sim 230^{\circ}\text{C}$

酸アンモニウム溶液(0.2ml)を -10°C で添加した。12時間反応させた後、溶媒を留去し、次に残渣を水/ジクロロメタン混合物にとった。デカンテーション、乾燥、および減圧下での濃縮により、予測された生成物が単離された。

【0238】

	N	C1
%計算値	11.18	9.43
%実測値	10.82	9.29

手順は実施例87と同様であり、基質として実施例33の化合物を用いた。

【0240】

融点: 129~130°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	64.25	6.34	13.22	11.16
%実測値	64.03	6.43	12.47	11.09

【0241】実施例89: 1-(6-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロヘキサノールボキサミド塩酸塩
手順は実施例87と同様であり、基質として実施例45の化合物を用いた。融点: 175~176°C

【0242】実施例90: 1-(2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキサミド

手順は実施例87と同様であり、基質として実施例46

融点: >260°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	61.54	5.47	12.66	10.68
%実測値	61.36	5.61	12.26	10.75

【0245】実施例92: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)シクロブタンカルボキサミド二塩酸塩

融点: 229~231°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	53.64	6.53	12.51	23.75
%実測値	53.13	6.39	12.31	24.35

【0247】実施例93: tert-ブチル6-クロロ-1-[1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ]カルボニルシクロブチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキシレート

融点: 84~85°C

微量元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	63.21	7.43	11.79	7.46
%実測値	62.72	7.18	11.63	7.52

【0249】実施例94: 1-[2-(tert-ブチルカルボニル)-6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル]シクロブタンカルボン酸

実施例37で得られた化合物(6.5g)をジオキサン(50ml)および1M水酸化ナトリウム溶液(25ml)を含む溶液に、tert-ブチルピコルボネート(5.52g)を添加した。周囲温度で20時間反応させた後、酢酸エチル(50ml)および水(100ml)を添加し、次にKHSO₄溶液を用いて反応混合物をpH2.3に酸性化した。形成した沈殿をろ出し、水で洗浄し、乾燥すると、予測された化合物が単離された。

【0250】融点: 217~218°C

の化合物を、試薬としてアミノカルバジドを用いた。融点: 145~146°C

【0243】実施例91: 1-(2-ホルミル-6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキサミドジメチルホルムアミド中のナトリウムメトキシドの存在下で、実施例1の化合物とアミノカルバジドとを反応させると、所望の生成物が得られた。

【0244】

	C	H	N	Cl
%計算値	61.54	5.47	12.66	10.68
%実測値	61.36	5.61	12.26	10.75

手順は実施例85と同様であり、試薬として水酸化アンモニウムを替わりに2-(N, N-ジメチルアミノ)エチルアミンを用いた。

【0246】

	C	H	N	Cl
%計算値	53.64	6.53	12.51	23.75
%実測値	53.13	6.39	12.31	24.35

ート

生成物は、実施例92の化合物の合成において副生成物として得られた。

【0248】

	C	H	N	Cl
%計算値	68.73	7.34	7.29	
%実測値	68.42	7.28	7.18	

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	68.73	7.34	7.29
%実測値	68.42	7.28	7.18

【0251】実施例95: N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-(6-メトキシ-2-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキサミド

生成物は、大過剰のN, N-(ジメチルアミノ)エチルアミンの存在下で、実施例47の化合物を加熱処理することにより得られた。

【0252】融点: 187~188°C

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	68.72	8.39	14.57
%実測値	68.48	8.31	14.52

【0253】実施例96: エチル1-(6-クロロ-2-((3-ピリジニルアミノ)カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

トルエン(60ml)中の3-ピリジニルカルボニルアジド(0.9g)を、不活性雰囲気中で1時間30分還流しながら加熱した。混合物を周囲温度まで戻した後、実施例1で得られた化合物(1.65g)をジクロロメタン(60ml)で希釈して、これに添加した。反応混合物を周囲温度で20時間攪拌し、次に形成した沈殿物をろ過し、洗浄し、乾燥すると、予測された生成物が単離された。

融点: 126~128°C

【0254】実施例97: tert-ブチル1-((1-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)シクロブチル-6-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリンカルボキシレート
ジフェニルホスホリルアジド(3.3ml)、トリエチルアミン(2.1ml)、およびベンジルアルコール(5.2ml)中の実施例94で得られた化合物(2.8g)を還流しながら加熱した。処理後にシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)に付して、予測された生成物を単離することができた。

【0255】融点: 219~220°C

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	71.14	7.20	8.58
%実測値	70.38	7.17	8.16

【0256】実施例98: 1-(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)

融点: 245°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	66.35	8.45
%実測値	66.80	8.37

【0261】実施例100: エチル1-(6-クロロ-4,9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

実施例1に記載されたプロトコルに従って生成物を得

融点: 141~142°C

微量元素分析:

	C	H
%計算値	65.35	5.79
%実測値	65.37	5.76

【0263】実施例101: エチル1-(6-プロモ-4,9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン-1-イル)

ル)シクロブタンアミン塩酸塩

【0257】工程A1: フェニル1-(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブチルカルバメート

実施例97で得られた化合物(0.9g)を、気体塩化水素を泡立させている酢酸エチル(50ml)に溶解した。1時間反応させた後、形成した沈殿をろ出し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥すると、予測された生成物が単離された。

融点: 244~245°C

【0258】工程B1: 1-(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンアミン塩酸塩

工程A1で得られた化合物(0.5g)を、エタノール(50ml)中、10%パラジウム-活性炭の存在下で、水素の作用により水素化した。ろ過および減圧下での濃縮の後、残渣をジエチルエーテルから結晶化すると、予測された生成物が単離された。
融点: 180°C

【0259】実施例99: 1-(6-tert-ブチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンアミン塩酸塩

手順は実施例94、実施例97、次に実施例98の工程A1およびB1と同様であり、基質として実施例39の化合物を用いた。

【0260】

N	C1
12.58	10.62
11.96	9.91

たが、ホウ水素化ナトリウムの作用による還元の後工程は行なわなかった。

【0262】

N	C1
8.47	10.72
8.44	10.94

シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例100と同様であり、基質として実施例2

で用いた基質を用いた。

融点: 132~133℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	57.61	5.10
%実測値	57.64	5.22

【0265】実施例102: エチル1-(4, 9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例100と同様であり、基質として実施例8で用いた基質を用いた。

【0266】融点: 121~122℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	72.95	6.80	9.45
%実測値	72.88	6.93	9.48

【0267】実施例103: エチル1-(6-メチル-4, 9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例100と同様であり、基質として実施例5で用いた基質を用いた。

【0268】融点: 101~103℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	73.52	7.14	9.03
%実測値	73.56	7.23	8.93

【0269】実施例104: エチル1-(6-メトキシ-4, 9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

融点: 115~116℃

微量元素分析:

	C	H
%計算値	66.94	6.46
%実測値	67.82	6.62

【0273】実施例106: エチル1-(6-メトキシ-9H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

10%パラジウム-活性炭(0.25g)の存在下でキシレン(10ml)中、実施例104の化合物(1.5g)を96時間還流した。ろ過および減圧下での濃縮の後、シリカゲルクロマトグラフィー(シクロメタン/酢酸エチル: 80/20)により予測された生成物が単離された。

【0274】融点: 128~129℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	70.35	6.21	8.64
%実測値	70.36	6.22	8.63

【0275】実施例107: エチル1-(9H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

融点: 131~132℃

【0264】

	N	Br
%計算値	7.46	21.29
%実測値	7.45	21.05

ル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例100と同様であり、基質として実施例7で用いた基質を用いた。

【0270】融点: 229~230℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	69.92	6.79	8.58
%実測値	69.51	6.63	8.33

【0271】実施例105: エチル1-(6-クロロ-9-エチル-4, 9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例100と同様であり、基質として実施例21で用いた基質を用いた。

【0272】

	N	C1
%計算値	7.81	9.88
%実測値	7.85	9.94

手順は実施例106と同様であり、基質として実施例102の化合物を用いた。

【0276】融点: 144~145℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	73.45	6.16	9.52
%実測値	73.51	6.22	9.20

【0277】実施例108: エチル1-(6-クロロ-9-エチル-9H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシレート

手順は実施例106と同様であり、基質として実施例105の化合物を用いた。

【0278】

微量元素分析:

	C	H
%計算値	67.32	5.93
%実測値	67.19	6.08

【0279】実施例109: 1-(9H- β -カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボキシ酸
手順は実施例32と同様であり、基質として実施例107の化合物を用いた。

【0280】融点: 115~116℃

微量元素分析:

	C	H	N
%計算値	72.17	5.30	10.52
%実測値	71.58	5.36	10.38

【0281】実施例110: 1-(9H- β -カルボリン-1-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)シクロブタンカルボキサミド二塩酸塩

大過剰のN,N-(ジメチルアミノ)エチルアミンの存在下で、実施例107の化合物を加熱処理することにより生成物が得られた。融点: 凍結乾燥物

【0282】実施例111: 1-(6-メトキシ-9H- β -カルボリン-1-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)シクロブタンカルボキサミド

手順は実施例110と同様であり、基質として実施例106の化合物を用いた。

融点: 凍結乾燥物

【0283】実施例112: 1-(6-ヒドロキシ-9H- β -カルボリン-1-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)シクロブタンカルボキサミド

実施例15に記載された条件で実施例111の化合物を処理した。

融点: 182~183℃

【0284】実施例113: エチル1-[6-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル]シクロブタンカルボキレート塩酸塩

【0285】工程A: 2-[4-(トリエチルシリル)-3-ブチニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

ジメチルホルムアミド(50ml)中の(4-トリエチルシリル)ニルブター-3-イン-1-オール)トシリレート(108g)を、ジメチルホルムアミド(450ml)にフタルイミドカリウム(72.3g)を含む懸濁液に添加した。60℃で4時間放置した後、ジメチルホルムアミドを留去した。残渣を1/1ジクロロメタン/水混合物にとり、抽出し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、予測された生成物が得られた。

【0286】工程B: 2-[2-(2-(トリエチルシリル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

N	C1
7.85	9.93
7.57	10.12

ジメチルホルムアミド(200ml)中の2-ヨード-4-トリフルオロメチルアニリン(5.16g)、工程Aで得られた化合物(11.6g)、ジクロロパラジウム-ジフェニルホスフィン-フェロセン(0.75g)、塩化リチウム(0.76g)、および炭酸水素ナトリウム(3.81g)を、不活性雰囲気中で100℃で加熱した。30時間後に溶媒を留去した。残渣を水/ジクロロメタン混合物にとり、抽出、乾燥、ろ過し、次に減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン)により、予測された生成物が単離された(ハータン中に結晶化)。

融点: <25℃

【0287】工程C: 2-[2-(トリエチルシリル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル]エチルアミン

エタノール(150ml)中の工程Bで得られた化合物(6.25g)およびヒドラジン(3.5ml)の混合物を1時間還流しながら加熱した。次に4NのHCl(20ml)で希釈し、再び1時間還流しながら加熱した。水(100ml)で希釈した後、エタノールを真空下で除去した。残渣に水酸化ナトリウム溶液を添加してアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出した。合わせ、乾燥した有機相を減圧下で濃縮すると、予測された生成物が単離された。

融点: 56℃

【0288】工程D: 2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル]エチルアミン
工程Cで得られた化合物(3.8g)を、3Åモレキュラーシーブ(1g)の存在下で、テトラヒドロフラン(200ml)および1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(10ml)中で周囲温度にて72時間攪拌した。樹脂をろ出し、蒸発乾燥した後、残渣を1NのHCl(100ml)にとり、ジクロロメタンで洗浄した。次に、水相をアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を慣例法で処理した。得られた生成物は、エタノール-ジエチルエーテル-塩化水素混合物中で塩酸塩として結晶化した。

融点: >250℃

【0289】工程E: エチル1-[6-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-1-イル]シクロブタンカルボキレート塩酸塩手順は実施例1と同様であり、基質として工程Dで得られた生成物を用いた。

【0290】

融点: 237℃

微量元素分析:

	C	H	N	C1
%計算値	56.65	5.50	6.95	8.80
%実測値	56.62	5.60	6.92	8.90

【0291】実施例114: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブチルメタノール塩酸塩

実施例1の化合物(10g)をテトラヒドロフラン(400ml)中に溶解し、アルゴン雰囲気中で30分かけてLiAlH₄(2g)を添加した。3時間反応させ、反応混合物を加水分解した後、無機塩を吸引ろ過し、ろ液を蒸発乾固した。得られた生成物(7.9g)を、エタノール-ジエチルエーテル塩化水素混合物中で塩酸塩に変換すると、予測された生成物が得られた。

【0292】実施例115: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【0293】工程A: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルバディヒド

ジクロロメタン(100ml)中の実施例2の化合物(2.8g)およびDess-Martin試薬(3.6g)の混合物を0℃で1時間攪拌した。周囲温度に戻し、溶媒を蒸発させた後、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン)により予測された生成物が単離された。

融点: 218~219℃

微量元素分析:

	C	H	N	C1
%計算値	67.25	5.64	14.70	12.41
%実測値	67.01	5.80	14.56	12.50

【0297】実施例116: 1-[1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブチル]-1-プロパノール塩酸塩

【0298】工程A: 1-[1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブチル]-1-プロパノール

テトラヒドロフラン(150ml)中の実施例115の工程Aで得られた化合物(2.32g)を、テトラヒドロフラン中の1M臭化エチルマグネシウム溶液(15ml)の存在下で、不活性雰囲気中で-30℃にて4時間攪拌し

融点: 168~170℃(分解)

微量元素分析:

	C	H	N	C1
%計算値	61.20	6.28	7.93	20.07
%実測値	61.31	6.44	7.65	20.02

【0301】本発明の化合物の薬理学的試験

【0302】実施例117: Ro60-0175(1.25mg/kg皮下投与)で勃起を誘導したラットにおける陰茎勃起試験

【0294】工程B: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)-N-ヒドロキシシクロブタンカルボキサミド

工程Aで得られた化合物(1.2g)をエタノール(120ml)を含む溶液、トリエチルアミン(0.54ml)、およびヒドロキシカルボン酸塩(0.27g)を、6時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル: 98/2)により予測された生成物が単離された。

【0295】工程C: 1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

工程Bで得られた化合物(0.9g)を、ジオキサン(10ml)、ヒリジン(0.8ml)、および無水トリフルオロ酢酸(0.42ml)の溶液中で周囲温度にて2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲル(ジクロロメタン/酢酸エチル: 96/4)のクロマトグラフィーに付して、予測された生成物が分離された(ヘプタン中で結晶化した)。

【0296】

た。混合物を周囲温度に戻した後、従来法で処理し、次に減圧下で濃縮すると、予測された生成物が単離された。

【0299】工程B: 1-[1-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イル)シクロブチル]-1-プロパノール

工程Aで得られた化合物(1g)を実施例115の工程Aのプロトコルに従って処理すると、予測された生成物が得られた。

【0300】

この試験(Eur. J. Pharma., 1997, 325, 9-12)では、Ro60-0175(選択的5-HT_{2c}アゴニスト)投与により誘導された陰茎の勃起に対する薬物の阻害能が評価される。こうして、阻害により5-HT_{2c}受

容体に対するアンタゴニスト活性作用が示される。ウィスター系 (Iffa-Credo, フランス) の雄ラットで実験日の体重が120~140gのものに化合物または担体の投与し、その直後にアレキシガラス製観察箱(7.5×18×30cm)に個々に収容した。30分後、動物にRO600175(1.25mg/kg皮下投与)を投与し、その後30分間で勃起に至った動物数をカウントした。この試験では、実施例1、6、7、および18の生成物については、本発明の化合物によるID₅₀(皮下投与でのmg/kgで表した阻害用量₅₀)はそれぞれ0.9、0.9、1.1、および0.5であった。つまり、本発明の化合物はこの分野において強力な活性を有している。

【0303】実施例118: アンタゴニスト5HT_{2B}活性ヒト5HT_{2B}セロトニン受容体を発現するCHO-5-HT_{2B}細胞から膜を調製し、検査用緩衝液(50mMトリス塩酸、pH=7.4、4mM CaCl₂)に再び懸濁

し、使用まで-80℃で保存した。結合試験では、400μlの膜懸濁液(50μg蛋白質/mlの最終濃度)を50μlの[³H]-LSD(1nM最終濃度)および50μlの拮抗薬と共に37℃で1時間インキュベートした。0.1%ポリエチレニミンで予めインキュベートしたGF/B Unifilterでろ過した。本試験では、本発明の化合物は、アンタゴニスト5HT_{2B}活性を示し、ナノモルの範囲のIC₅₀を示した。

【0304】実施例119: 医薬組成物: 錠剤

それぞれ5mgの活性成分を含有する錠剤を1000錠調製するための処方

実施例1の化合物	5 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 g
小麦デンプン	10 g
乳糖	100 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
タルク	2 g

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A61P 15/00		A61P 15/00	
25/06		25/06	
25/18		25/18	
25/20		25/20	
25/24		25/24	
// C07B 61/00	300	C07B 61/00	300
(72)発明者	ジャンーシル・バルマンティエ フランス国、92130 イスイ・レ・ムリノ リュ・ドゥ・ラ・デファンヌ 25	(72)発明者	マルク・ミラン フランス国、78230 ル・ベック、リュ デュ・プレジダン・ウィルソン 19
(72)発明者	ジャンーダニエル・ブロン フランス国、95320 サン・ル・ラ・フォ レ、リュ・デュ・シャトー 76	(72)発明者	アン・ドゥケンヌ フランス国、78470 サン・ルミ・レ・シ ュヴリユーズ、リュ・ドゥ・バリ 103
		(72)発明者	ジャン・ブタン フランス国、92150 シュレン、リュ・ロ ジェ・サラングロ 28